

*В.Л.Назифуллин<sup>1</sup>, Ф.Х.Камилев<sup>1</sup>, Х.Х.Ганцева<sup>1</sup>, Т.М.Ильсоева<sup>1</sup>, А.Р.Шамсутдинов<sup>1</sup>, Р.Ф.Магафуров<sup>2</sup>*

## Клинико-биохимические взаимосвязи при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести в фазе обострения

1 – ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава": 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – МУ "Городская клиническая больница № 8" Орджоникидзевского района городского округа г. Уфы Республики Башкортостан: 450112, Республика Башкортостан, Уфа, ул. 40 лет Октября, 1

*V.L.Nazifullin, F.Kh.Kamilov, Kh.Kh.Gantseva, T.M.Ilyasova, A.R.Shamsutdinov, R.F.Magafurov*

## Clinical and biochemical correlations in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

A comprehensive clinical and biochemical examination of 108 males with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was performed. Imbalance of the oxidant-antioxidant system in blood plasma and exhaled breathe condensate (EBC) in patients with COPD was revealed with increasing as the disease progresses. EBC examination allowed local and systemic oxidative stress to be evaluated in COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, blood plasma, exhaled breathe condensate, oxidative stress, nitrogen oxide.

### Резюме

Проведено комплексное клинико-биохимическое обследование 108 пациентов (мужчин) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среднетяжелого и тяжелого течения. У больных ХОБЛ в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) выявлен дисбаланс в системе оксиданты–антиоксиданты, усиливающийся при прогрессировании заболевания. Исследование КВВ позволяет оценить оксидативный стресс у больных ХОБЛ на локальном и системном уровнях.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, плазма крови, конденсат выдыхаемого воздуха, оксидативный стресс, оксид азота.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему как в развитых, так и в развивающихся странах [1].

Патогенетической основой прогрессирующей обструкции дыхательных путей при ХОБЛ является хронический воспалительный процесс в легких, когда в ответ на действие повреждающих факторов нарушается баланс между активностью про- и антиоксидантных, протеолитических и антипротеолитических процессов [2]. Поиск новых информативных тестов в диагностике обострений ХОБЛ является актуальной проблемой для терапевтов и пульмонологов. В настоящее время особое внимание привлекает возможность анализа конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) [3]. Представляется актуальным углубленное клинико-биохимическое исследование больных ХОБЛ для своевременного выявления обострений заболевания, оценки тяжести течения и прогнозирования осложнений, а также эффективности лечения.

Целью исследования было охарактеризовать клинико-биохимические параллели с выявлением взаимосвязей между интегральным индексом оценки респираторных и системных проявлений ХОБЛ и продуктами оксидантно-антиоксидантной систе-

мы в плазме крови и КВВ у больных ХОБЛ различной степени тяжести в фазе обострения.

### Материалы и методы

Оценка результатов клинико-биохимического исследования 108 больных ХОБЛ, поступивших на стационарное лечение в МУ ГКБ № 8 Уфы за период с 2006 по 2008 г., проводилась в первые 3 дня поступления в стационар и перед выпиской. Критериями отбора в группу исследуемых служили мужской пол, возраст < 65 лет, табакокурение в анамнезе, индекс Тиффно ( $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ ) < 70 % от должных значений, объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $\text{ОФВ}_1$ ) < 80 % долж.,  $\text{ОФВ}_1$  < 15 % в бронходилатационном тесте. В исследование не включались больные, имеющие следующие сопутствующие заболевания: бронхиальную астму, сахарный диабет, злокачественные новообразования, туберкулез, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хирургические вмешательства в течение последних 6 мес., хронический алкоголизм, профессиональные заболевания.

В исследование были включены 108 мужчин с верифицированным диагнозом согласно GOLD [2006] и Федеральной программы по ХОБЛ [2004], из них 53 пациента (49,1 %) со среднетяжелым и 55 (50,9 %) –

с тяжелым течением ХОБЛ. Контрольную группу составили 27 практически здоровых лиц мужского пола, сопоставимых с больными по возрасту.

Функциональные методы исследования включали в себя электрокардиографию, спирометрию, пикфлоуметрию, доплерэхокардиографию, пульсоксиметрию. При сборе анамнеза учитывались основные факторы риска ХОБЛ (генетическая предрасположенность, табакокурение, действие промышленной пыли и химикатов, частые инфекции респираторного тракта), подсчитывался индекс курящего человека. Тяжесть состояния больных ХОБЛ оценивалась по шкале SCORE с подсчетом *bode*-индекса, оценивающей как респираторные (тяжесть одышки по шкале MRS,  $ОФВ_1$ ), так и системные (индекс массы тела, тест с 6-минутной ходьбой) проявления ХОБЛ.

Определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) и метаболитов оксида азота ( $NO_x$ ) проводили в 2 средах – в плазме крови и КВВ. У всех обследованных больных КВВ собирали по методике Г.И.Сидоренко (1980) [4]. Содержание продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ), шиффовых оснований (ШО) в плазме крови и КВВ) определяли экстракционно-спектрофотометрическим способом по методике И.А.Волчегорского и соавт. (1989) [5]. Методика определения содержания малонового диальдегида (ТБК-реактивных продуктов) в плазме крови и КВВ – по методу А.И.Карпищенко (1999) [6]. Активность каталазы определялась по методике М.А.Королюк и соавт. (1988) [7]; активность супероксиддисмутазы (СОД) и пероксидазы – по методике Н.А.Терехиной и Ю.А.Петровича (1992) [8]. Уровень оксида азота оценивался по концентрации его конечных метаболитов ( $NO_x$ ) в плазме крови и КВВ по методике Н.Л.Емченко и соавт. (1994) [9]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0*.

## Результаты и обсуждение

Все пациенты были курильщиками, из них 94,4 % – злостные курильщики; 90,7 % всех обследуемых больных работали во вредных условиях производства (контакт с органической и неорганической пылью, химикатами); частыми респираторными заболеваниями в детстве страдали 25,9 % пациентов,отягощенная наследственность по ХОБЛ отчетливо

прослеживалась у 14,8 % больных. Сочетание факторов риска (курение и действие промышленных ирритантов) выявлено у 87,0 % пациентов.

По полученным данным, средний возраст больных ХОБЛ со среднетяжелым течением был  $54,14 \pm 2,43$  лет, с тяжелым течением –  $61,29 \pm 1,27$  лет. Длительность заболевания у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ составила  $14,05 \pm 1,66$  лет, у больных с тяжелым течением –  $22 \pm 2,05$  лет. У больных со среднетяжелым течением ХОБЛ средний стаж курения был значительно меньше, чем у больных с тяжелым течением ( $34,89 \pm 2,6$  vs  $41,77 \pm 1,85$  лет). Длительность воздействия вредных факторов производства была значительно больше у больных с тяжелым течением ХОБЛ, по сравнению с больными со среднетяжелым течением ( $29,58 \pm 2,54$  и  $20,39 \pm 2,55$  лет соответственно). Следовательно, у обследуемых больных главным фактором риска возникновения ХОБЛ являлись табакокурение и негативное действие вредных факторов производства (промышленная пыль, химикаты). Скорость прогрессирования и выраженность симптомов ХОБЛ зависят от интенсивности воздействия этиологических факторов и их суммации.

У больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в фазе обострения (табл. 1) по сравнению с группой контроля статистически значимо ( $p < 0,001$ ) снижена сатурация крови кислородом ( $СаО_2$ ), повышены частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее давление в легочной артерии (СДЛА), балльный *bode*-индекс.

При прогрессировании заболевания усугубляется дыхательная недостаточность и системные проявления ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ тяжелого течения, по сравнению с ХОБЛ среднетяжелого течения, снижается  $СаО_2$  ( $p_1 < 0,05$ ), повышается СДЛА ( $p_1 < 0,05$ ), возрастает *bode*-индекс ( $p_1 < 0,001$ ).

Анализ проведенных исследований (табл. 2), свидетельствует о том, что у больных ХОБЛ среднетяжелого течения в плазме крови наблюдается повышение ( $p < 0,05$ ) КД, СТ, ШО и ТБК-реактивных продуктов и значительное снижение ( $p < 0,001$ ) ферментативной активности каталазы, СОД, пероксидазы по сравнению с группой контроля. При исследовании КВВ выявлено, что у данной группы больных по сравнению с контрольной группой повышен уровень ШО, ТБК-реактивных продуктов ( $p < 0,05$ ), понижена активность СОД и каталазы ( $p < 0,001$ ). У больных ХОБЛ тяжелого течения в плазме крови по сравнению с группой контроля повышен

Таблица 1  
Клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения

Показатели	Группа контроля, n = 27	ХОБЛ среднетяжелого течения, n = 53	p	ХОБЛ тяжелого течения, n = 55	p	p <sub>1</sub>
СаО <sub>2</sub> , %	98,14 ± 0,21	95,86 ± 0,28	< 0,001	91,08 ± 0,98	< 0,001	< 0,001
ЧСС	65,12 ± 0,57	86,96 ± 3,01	< 0,001	90,92 ± 3,05	< 0,001	> 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	12,26 ± 0,80	24,25 ± 0,90	< 0,001	35,83 ± 3,00	< 0,001	< 0,01
Bode-индекс, баллы	0	2,32 ± 0,18	< 0,001	5,80 ± 0,32	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – различие с группой контроля; p<sub>1</sub> – различие между группами.

( $p < 0,05$ ) уровень вторичных и конечных продуктов ПОЛ и значительно ( $p < 0,001$ ) снижена активность каталазы, СОД, пероксидазы. В КВВ у данной группы больных значимо ( $p < 0,01$ ) повышен уровень ШО и ТБК-реактивных продуктов и значительно ( $p < 0,01$ ) снижена активность антиоксидантных ферментов. С увеличением степени тяжести заболевания интенсивность процессов ПОЛ в исследуемых средах нарастала. Выявлено, что у больных ХОБЛ тяжелой степени в фазе обострения содержание ШО в плазме крови и КВВ выше ( $p_1 < 0,05$ ), а активность пероксидазы в плазме крови ниже ( $p_1 < 0,05$ ), по сравнению с аналогичными показателями у больных ХОБЛ среднетяжелого течения.

Уровень NOx в плазме крови у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения значительно выше показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). У больных ХОБЛ тяжелого течения уровень NOx ниже, по сравнению с больными ХОБЛ среднетяжелого течения ( $p_1 < 0,01$ ). Противоположные результаты получены при исследовании данного параметра в КВВ. У больных ХОБЛ в КВВ по сравнению с контрольной группой значительно снижен уровень NOx ( $p < 0,001$ ). Прослеживается тенденция к снижению NOx в исследуемых средах при нарастании степени тяжести ХОБЛ.

Повышение уровня конечных NOx в плазме крови в период обострения ХОБЛ связано, видимо, с повышением индуцибельной NOS, которая образуется в воспалительных клетках в ответ на действие эндотоксинов и некоторых цитокинов и способна продуцировать NO в большом количестве длительное время [10]. Значительное снижение метаболитов NO в КВВ объясняется необратимыми процессами ремоделирования стенки дыхательных путей и утратой их способности секретировать газ.

При анализе исследования 2 биологических субстратов – плазмы крови и КВВ у больных ХОБЛ среднетяжелого течения в фазе обострения досто-

верные положительные корреляционные связи найдены при сравнении КД, СТ ( $r = +0,636$ ), ШО ( $r = +0,546$ ), каталазы ( $r = +0,609$ ) и СОД ( $r = +0,321$ ). У больных ХОБЛ тяжелого течения в фазе обострения достоверные положительные корреляционные связи выявлены при анализе ДК ( $r = +0,393$ ), КД и СТ ( $r = +0,328$ ), ТБК ( $r = +0,418$ ), каталазы ( $r = +0,785$ ) и СОД ( $r = +0,382$ ). В общей совокупности больных ХОБЛ достоверная положительная корреляционная связь сохраняется с ДК ( $r = +0,301$ ), КД, СТ ( $r = +0,482$ ), СОД ( $r = +0,348$ ) и каталазой ( $r = +0,707$ ).

При анализе взаимосвязи между балльным *bode*-индексом и продуктами системы оксиданты–антиоксиданты в плазме крови достоверная корреляционная связь выявлена с ШО ( $r = +0,368$ ), СОД ( $r = -0,356$ ), пероксидазой ( $r = -0,406$ ) и NOx ( $r = -0,311$ ); в КВВ – с ШО ( $r = +0,375$ ). Полученные результаты подтверждают тот факт, что с нарастанием степени тяжести ХОБЛ усиливаются нарушения в системе оксиданты–антиоксиданты, которые проявляются возрастанием процессов липопероксидации и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. Наиболее информативным оказался уровень ШО, имевший положительную достоверную корреляцию с *bode*-индексом в плазме крови и КВВ.

## Заключение

Проведенные исследования подтверждают данные о том, что главными факторами риска развития ХОБЛ являются табакокурение и промышленные ирританты. С нарастанием степени тяжести ХОБЛ статистически значимо изменяются клинико-функциональные параметры, отражающие тяжесть течения ХОБЛ (СДЛА, SaO<sub>2</sub>, *bode*-индекс).

У больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в фазе обострения в плазме крови и КВВ

Таблица 2

Содержание продуктов липопероксидации, антиоксидантных ферментов, метаболитов оксида азота в плазме крови и КВВ у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в фазе обострения

Показатели	Группа контроля, n = 27		ХОБЛ среднетяжелого течения, n = 53		ХОБЛ тяжелого течения, n = 55	
	Плазма	КВВ	Плазма	КВВ	Плазма	КВВ
ДК, ед. / мл	0,670 ± 0,01	0,647 ± 0,04	0,687 ± 0,02; $p > 0,05$	0,661 ± 0,02; $p > 0,05$	0,699 ± 0,02; $p > 0,05; p_1 > 0,05$	0,709 ± 0,02; $p > 0,05; p_1 > 0,05$
КД, СТ, ед. / мл	0,310 ± 0,01	0,386 ± 0,04	0,449 ± 0,02; $p < 0,001$	0,415 ± 0,02; $p > 0,05$	0,457 ± 0,02; $p < 0,001; p_1 > 0,05$	0,431 ± 0,01; $p > 0,05; p_1 > 0,05$
ШО, моль / л	0,110 ± 0,005	0,164 ± 0,02	0,223 ± 0,01; $p < 0,05$	0,225 ± 0,01; $p < 0,05$	0,259 ± 0,01; $p < 0,01; p_1 < 0,05$	0,248 ± 0,01; $p < 0,01; p_1 < 0,05$
ТБК-рп, мкмоль / л	3,140 ± 0,15	2,422 ± 0,18	3,722 ± 0,14; $p < 0,05$	4,012 ± 0,16; $p < 0,001$	3,911 ± 0,16; $p < 0,01; p_1 > 0,05$	4,023 ± 0,28; $p < 0,001; p_1 > 0,05$
СОД, ед. / мл	12,39 ± 0,28	10,29 ± 0,39	9,825 ± 0,23; $p < 0,001$	8,361 ± 0,56; $p < 0,01$	9,595 ± 0,19; $p < 0,001; p_1 > 0,05$	8,353 ± 0,43; $p < 0,001; p_1 > 0,05$
Каталаза, мкат / л	19,14 ± 0,67	14,82 ± 0,70	10,54 ± 1,03; $p < 0,001$	10,16 ± 0,93; $p < 0,001$	10,18 ± 0,75; $p < 0,001; p_1 > 0,05$	10,14 ± 0,77; $p < 0,001; p_1 > 0,05$
Пероксидаза, ед. / мл	281,6 ± 3,5	241,9 ± 8,69	221,8 ± 3,11; $p < 0,001$	230,9 ± 3,95; $p > 0,05$	213,5 ± 2,25; $p < 0,001; p_1 < 0,05$	225,6 ± 3,86; $p < 0,01; p_1 > 0,05$
NOx, мкм / л	37,34 ± 2,82	122,2 ± 0,48	97,28 ± 2,67; $p < 0,001$	22,40 ± 1,05; $p < 0,001$	82,9 ± 3,9; $p < 0,001; p_1 < 0,01$	21,83 ± 1,1; $p < 0,001; p_1 > 0,05$

Примечание:  $p$  – различие с контролем;  $p_1$  – различие между группами.

выявлен дисбаланс в системе оксиданты—антиоксиданты: повышено содержание вторичных (КД, СТ, ТБК-реактивных продуктов) и конечных продуктов (ШО) липопероксидации на фоне значительного снижения активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, пероксидаза), усиливающийся при прогрессировании заболевания. Отмечено значительное повышение NOx в плазме крови и снижение этих продуктов в КВВ у данной группы больных.

Достоверные прямые корреляционные связи уровня продуктов липопероксидации и активности антиоксидантных ферментов в плазме крови и КВВ позволяют использовать этот биологический субстрат для оценки выраженности изменений в системе оксиданты—антиоксиданты у больных ХОБЛ.

Достоверная взаимосвязь между уровнем конечных продуктов липопероксидации (ШО) в плазме крови и КВВ и клинико-функциональными показателями позволяет использовать изучаемый биомаркер оксидативного стресса и интегральный *bode*-индекс оценки респираторных (тяжесть одышки, ОФВ<sub>1</sub>) и системных (индекс массы тела, толерантность к физической нагрузке) проявлений в качестве дополнительных критериев тяжести ХОБЛ в фазе обострения.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2006.
2. Чучалин А.Г. Федеральная программа: Хроническая обструктивная болезнь легких: Практик. руководство для врачей. М.; 2004.
3. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). Пульмонология 2002; 2: 57–64.

4. Сидоренко Г.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха. Тер. арх. 1980; 3: 32–37.
5. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропаноловых экстрактах. Вопр. мед. химии 1989; 1: 127–129.
6. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. СПб.: Интермедика; 1999.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
8. Терехина Н.А., Петрович Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система: Учеб.-метод. пособие. Пермь; 1992.
9. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. Клини. лаб. Диагн. 1994; 6: 19–20.
10. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Р.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6–10.

## Информация об авторах

Назифуллин Виль Лутфиевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии и сестринского дела с уходом за больными ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 42-99-31, тел. / факс: (347) 272-41-73; e-mail: rector@anrb.ru  
 Камиллов Феликс Хусаинович – д. м. н., проф., зав. кафедрой биологической и биорганической химии ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 72-66-07; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: rector@anrb.ru  
 Ганцева Халида Ханафеевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 272-56-25; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: umu@inbox.ru  
 Ильясова Татьяна Марселевна – к. м. н., ассистент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 42-99-31; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: S43ska@rambler.ru  
 Шамсутдинов Альберт Рашидович – к. м. н., доцент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 42-99-31; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: rector@anrb.ru  
 Магафуров Рамиль Флюрович – к. м. н., главврач МУ "Городская клиническая больница № 8" Орджоникидзевского района городского округа г. Уфы Республики Башкортостан; тел. / факс (347) 242-85-36; e-mail: Hosp8@Ufamts.ru

Поступила 09.02.10  
 © Коллектив авторов, 2010  
 УДК 616.24-036.12-092